

⑤ Int. Cl. 29 日本分類
C 07 d 27/22 16 E 331
A 61 k 27/00 30 H 1
C 12 k 5/00 30 D 1
C 12 k 7/00 36(2) B 5

⑨ 日本国特許庁

⑥ 特許出願公告

昭48-19627

特 許 公 報

④ 公告 昭和48年(1973)6月14日

発明の数 2

(全3頁)

1

⑥ ビロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法

④ 特 願 昭44-726

④ 出 願 昭43(1968)12月29日

④ 発 明 者 山辺茂

豊中市菅根東町1の4の16

同 清水当尚

同 山本格次

奈良市南京町字出合418桂木

団地16号502

④ 出 願 人 大日本製薬株式会社

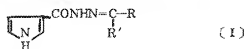
大阪市東区道修町3の25

④ 代 理 人 弁理士 坪井有四郎

発明の詳細な説明

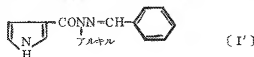
本発明は、ウイルス増殖の場において、ウイルスの細胞外への遊出を促進する作用を有するビロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製造法 20 に関する。

本発明により得られる化合物は、一般式



(式中Rはアリール基、フリル基またはビロリル基を意味し、R' は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

で表わされる化合物であり、更には前記化合物のうち特定の化合物を、更にアルキル化した一般式 30



で表わされる化合物をも包含する。

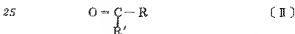
ビロール-3-カルボン酸ヒドラチドおよびビロール-3-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチドは既に知られているが、本発明目的化合物であるビロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体については文献未載である。しかも、これらの化合物は、意外にも、これ迄に何ら報告されてい 10 ない作用、すなわち前記の如く、ウイルス増殖の場において、ウイルスの細胞外への遊出を促進するという極めて特異な作用を有することを発明者等が始めて見出した。一万前記公知化合物はこの様な作用を全く示さない。

10 本発明目的化合物はこの様な特性を有するので、その作用を応用することにより、医薬はもとより種々の分野において画期的成果を期待できる。

ワクチンの製造に際し、本発明目的化合物を添加することにより、その製造時間が短縮されることも有用な応用例の1つである。

本発明により得られる特に好ましい化合物は、ビロール-3-カルボン酸サリチリデンヒドラチド、ビロール-3-カルボン酸(P-ヒドロキシ)ベンチリデンヒドラチドの如きビロール-3-カルボン酸ヒドロキシ置換ベンチリデンヒドラチドおよびビロール-3-カルボン酸-2-ピリリデンヒドラチドである。

本発明によれば、ビロール-3-カルボン酸ヒドラチドに一般式



(式中RおよびR' は前掲と同じものを意味する。)

で表わされるカルボニル化合物(II)を公知の方法で作用させ結合させることにより化合物(I)を得ることができる。更に詳しくは、ビロール-3-カルボン酸ヒドラチドとカルボニル化合物(II)とを溶液中あるいは溶媒の不在下、室温もしくは若干加温下で反応させることにより容易に得ることができる。

35 ここで用いられる溶媒としては、水、希酢酸、アルコール類が挙げられるが、原料化合物が易溶で、目的化合物が難溶である溶媒、すなわち水

3

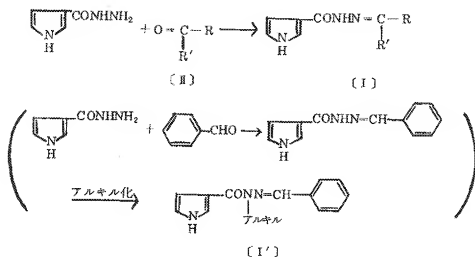
4

たは希酢酸、特に希酢酸を用いることが望ましい。また、原料物質の性状により、これを溶媒に兼ねさせることもできる。

この様にして得られる化合物のうち、ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドとベンズアルデヒドを反応させ、得られるピロール-3-カルボン酸ペンチリデンヒドラチドについては更に所望により公知のアルキル化反応を行なうことにより、2-アルキル-1-ペンチリデン-2- (ピロール-3-カルボニル) ヒドラジンに導くことができる。

本反応においては、ピロール-3-カルボン酸ペンチリデンヒドラチドを無水のアルコール類に溶解させ、アルカリ金属アルコラートを加え、アルカリ金属塩にし、これにハロゲン化アルキル等の公知のアルキル化剤を加え、室温もしくは加温下で反応させる。

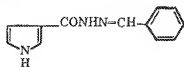
以上の反応を式で示すと次の通りである。



(式中RおよびR' は前掲と同じものを意味する。) 以下実施例を挙げて更に具体的に説明する。

実施例 1

ピロール-3-カルボン酸ペンチリデンヒドラチドの製法。



ピロール-3-カルボン酸ヒドラチド0.28gをエタノール約5mlに溶解し、これにベンツアルデヒド0.22gを加え、水浴上数分加熱後、冷却、析出結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると目的物0.35gを得る。mp 212~213℃

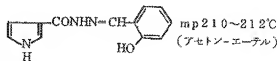
実施例 2

ピロール-3-カルボン酸ペンチリデンヒドラチドの製法。

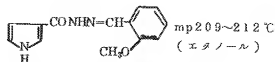
ピロール-3-カルボン酸ヒドラチド1.25gを希酢酸20mlに溶解し、これにベンツアルデヒド1.1gを加え、水浴上で少し温めると、直ちに結晶が析出する。結晶を濾取エタノールから再結晶すると目的物1.8gを得る。mp 212~213℃

実施例2と同様に反応、処理して、次の化合物を得る(カッコ内の物質は再結晶溶媒を意味する。)

30 ピロール-3-カルボン酸サリチリデンヒドラチド

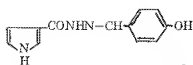


ピロール-3-カルボン酸(4-メトキシ)ペンチリデンヒドラチド

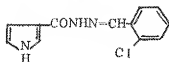
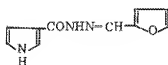
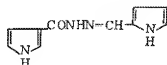
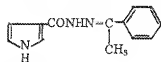


ピロール-3-カルボン酸(P-ヒドロキシ)ペンチリデンヒドラチド

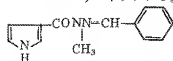
5

mp 264 ~ 265 °C
(分解)

(エタノール)

ピロール-3-カルボン酸(4-クロル)ベンチ
リデンヒドラチドmp 201 ~ 202 °C 10 式
(エタノール)ピロール-3-カルボン酸フルフリリデンヒドラ
チドmp 214 ~ 215 °C
(エタノール)ピロール-3-カルボン酸-2-ピリリデンヒド
ラチドmp 212 ~ 214 °C
(エタノール)ピロール-3-カルボン酸-(1-ブエニル)エ
チリデンヒドラチドmp 224 ~ 225 °C
(エタノール)

実施例 3

1-ベンチリデン-2-メチル-2-(ピロ
ール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法

6

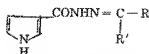
ピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラ
チド 2.1 g を無水メタノールに溶解させ、計算量
のナトリウムメチラートを加えた後、ヨウ化メチ
ル 3 g を加えて水浴中 10 時間加熱。減圧濃縮し、
5 残渣をクロロホルムで抽出。不溶結晶を濾去した
後、可溶部を濃縮、残渣をメタノールから再結晶
すると目的物 1.8 g を得る。mp 222 ~ 223.5 °C
⑤特許請求の範囲

1 ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドに一般



(式中、R はアリール基、フリル基またはピロリ
ル基を意味し、R' は水素原子または低級アル
キル基を意味する。)

15 で表わされるカルボニル化合物を作用させると
を特徴とする一般式



20 (式中、R および R' は前掲と同じものを意味す
る。)

で表わされるピロール-3-カルボン酸ヒドラチ
ド誘導体の製法。

25 2 ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドにベン
ズアルデヒドを作用させ得られるピロール-3-
カルボン酸ベンチリデンヒドラチドに公知の方法
によりアルキル化剤を反応させることを特徴とす
る 2-アルキル-1-ベンチリデン-2-(ピロ
ール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法。

⑤引用文献

Tetrahedron 22 (7) 2095 ~
35 2105 (1966)